Semmelweis Orvostudományi Egyetem Számitástechnikai Csoport

Közönséges differenciálegyenletekkel leirható modellek paramétereinek becslése

Magyar Gábor és Kanyár Béla

Az anyagcserefolyamatok, szabályozási mechanizmusok és más biológiai jelenségek matematikai leirására gyakran alkalmazunk közönséges differenciálegyenleteket. Ilyen esetekben is felmerül annak igénye, hogy a modellt, a differenciálegyenlet-rendszert és a mérési adatokat illesszük, a paramétereket becsüljük. Jellemző példaként említhető a Michaelis--Menten féle enzimkinetika (1) az 1. ábrán látható formában és differenciálegyenletekkel. Mérve pl. a szubsztrát (s) és a produktum (p) koncentrációjának időbeli alakulását, szeretnénk számolni, becsülni a k_1, k_2 és k_3 reakciósebességeket, miközben a változók és paraméterek közti kapcsolat a felirt nemlineáris differenciálegyenletek alakjában adott.

$$S + E \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} C \xrightarrow{k_3} E + P$$

$$\dot{s} = - k_1 . s . e + k_2 . c$$

$$\dot{e} = - k_1 . s . e + (k_2 + k_3) . c$$

$$\dot{p} = k_3 . c$$

1. ábra
A Michaelis-Menten féle enzimkinetika. E: enzim, S: szubsztrát, C: komplex, P: produktum. A kis betük a megfelelő koncentrációkat jelölik, k: transzportsebességek, paraméterek.

Célunk olyan hatékony számitógépi program kialakitása volt, mellyel az emlitett feladatok elég széles osztálya megoldható. Az elkészült program segitségével lehetőség nyilik a kezdőértékek parametrizálására, a rendszerkomponensek paraméteres és nemparaméteres kombinálására (pl. több komponens együttes hatását mérjük) és a vizsgálat alatti beavatkozás figyelembe vételére (pl. szakaszos gyógyszeradagolás).

Feladatunkat két fő részre bonthatjuk. Az egyik a nemlineáris regresszió, a paraméterbecslés, a másik pedig a megfigyelési függvény kiszámolása, a differenciálegyenlet-rendszer megoldása. Az algebrai függvények illesztéséhez viszonyitva most a megfigyelési függvény számolására nagyobb gondot kell forditani, mert a differenciálegyenlet numerikus megoldása erősen müveletigényes feladat.

1. A megfigyelési függvény számolása, a differenciálegyenlet rendszer megoldása

A kinetikai egyenleteknél gyakran előfordul, hogy a paraméterek értékei nagyon különböznek (akár több nagyságrenddel is) és ezért a megoldás egyes komponensei időben nagyon gyorsan, mig más komponensei nagyon lassan változnak, un. stiff, vagy merev differenciálegyenletekkel van dolgunk. Merev differenciálegyenletek megoldására az explicit megoldó módszerek nem alkalmazhatók, ezért feladatunkhoz a Gear-féle módszert (2,3) használtuk. A Gear-módszer a

$$\beta_0 y_n + \beta_1 y_{n-1} + \dots + \beta_k y_{n-k} = \gamma h y'_n \quad (k=3,4,5,6) \text{ alaku}$$

A (α)-stabilis lineáris többlépéses módszerek, az

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{2}(y'_n + y'_{n+1}) \text{ képlettel leirható A-stabilis}$$

trapéz szabály és egy Adams-Bashforth tipusu módszer feladattól függő variálásával dolgozik. A módszert előzőleg több feladaton is kipróbáltuk, és Strehó Mária (4), valamint Kropholler és Senior (5) eredményeihez hasonlóan gyorsabb volt az IBM SSP Runge-Kutta módszerénél (6), és olyan feladatokra is alkalmazható volt, amelyekre a Runge-Kutta módszer nem müködött.

A Gear-módszer hátránya, hogy viszonylag sok egyenletből álló rendszer esetén csökken a megoldás megbizhatósága, valamint oszcilláló megoldásnál gyakran a felszálló ág utáni leszálló ágat nem követi, hanem tovább növekszik (4,7,8).

2. Nemlineáris regresszió, paraméterbecslés

A nemlineáris regresszióhoz a sulyozott legkisebb négyzetek módszerét használjuk. A négyzetösszeg minimalizálásához egyrészt a Gauss-Newton gradiens módszert, a BMDX85 programnak (9), másrészt a Marquardt eljárást (10), a Meeter és Wood által készült programnak (11) egy-egy részét alkalmazzuk.

Irodalmi utalások és saját tapasztalatunk szerint is a Marquardt eljárás általában gyorsabb, mint a Gauss-Newton módszer, ezért ennek alkalmazását javasoljuk.

A gradiens-eljárások esetén számolni kell a megoldásfüggvény paraméterek szerinti differenciálhányadosát is. Ezt a Marquardt eljárás esetén kétoldali numerikus deriválással becsüljük. Próbálkoztunk még az un. érzékenységi egyenletekkel (12), melyek segitségével a paraméterek szerinti deriváltak egy nagy differenciálegyenletrendszer megoldásával számolhatók. Ezirányu vizsgálatainkban sok numerikus probléma lépett fel.

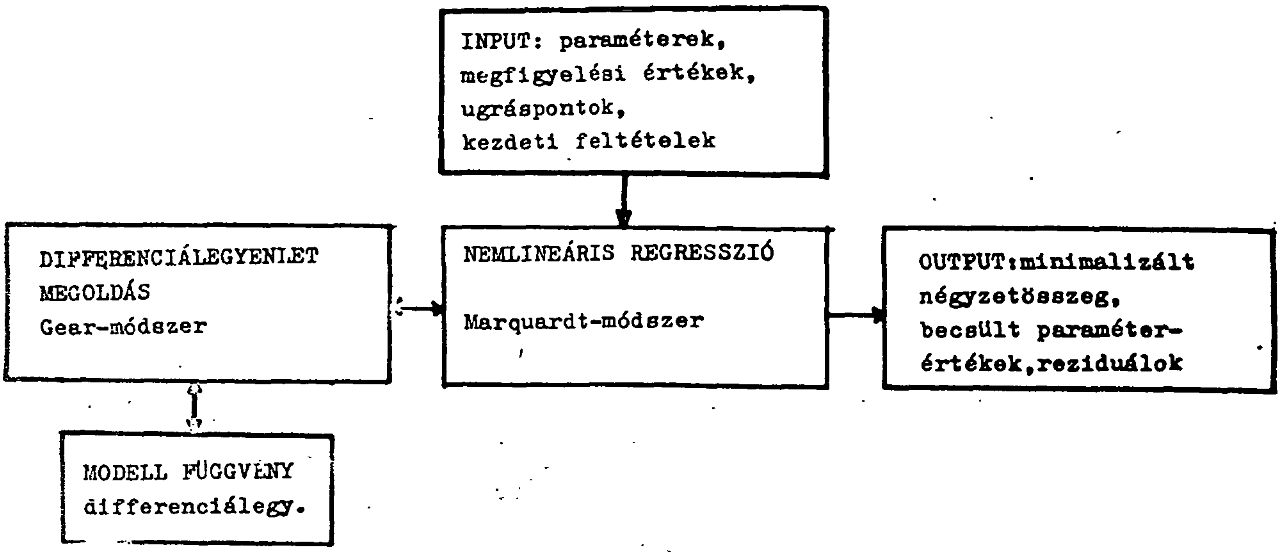
3. A program szerkezete

Mivel eddigi problémáink lényegében az anyagcsere, a gyógyszerkinetika területén merültek fel, programunk input formátuma ilyen jelleget tükröz. Inputként - a 2. ábra szerint - meg kell adni a megfigyelési értékeket (adatokat), a paraméterek és a differenciálegyenletek kezdeti értékeit, az ugráspontok számát, időpontját és nagyságát. A vizsgált eset differenciálegyenleteit, az egyenletek azon komponenseit, amelyekből az illesztendő függvényt képezzük és a képzés módját az un. modell szubrutinban kell leirni.

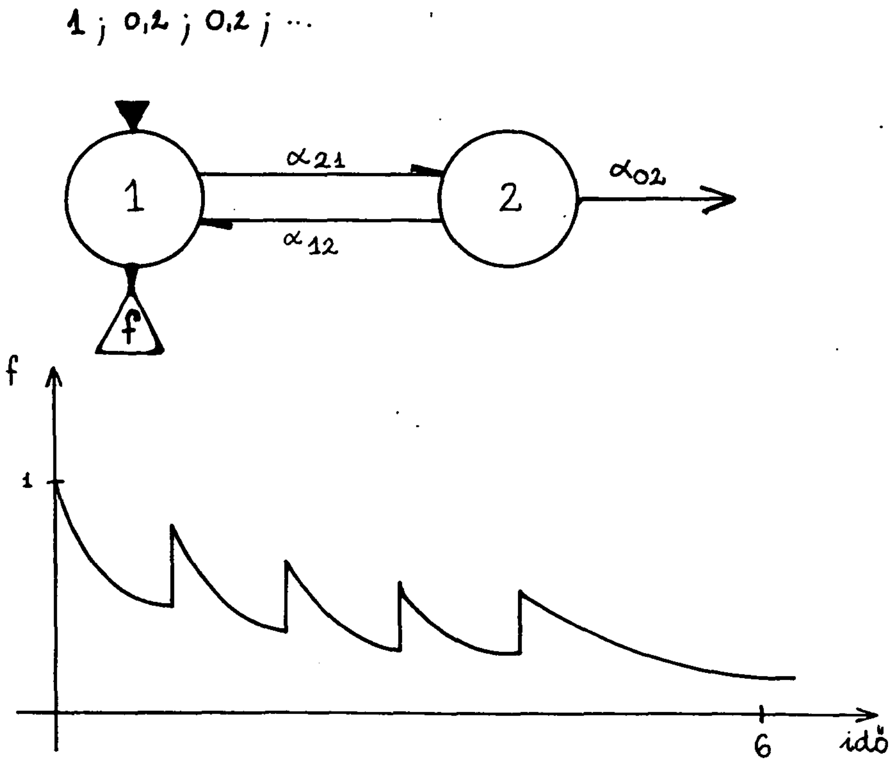
A program jelenlegi formájában 200 megfigyelési érték, 20 paraméter, 10 differenciálegyenlet, 5 komponensben komponensenként 20 ugráspont kezelésére alkalmas, memóriaigénye 115 Kbyte.

4. Próbafeladat

Programunkat ellenőrzés céljából a 3. ábrán látható rekeszmodell α paramétereinek becslésére alkalmaztuk. A modellt az



2. ábra
A program szerkezete



3. ábra
A próbafeladathoz alkalmazott rekeszmodell és a mérési görbe alakja.
α : transzportegyütthatók, y: megoldásfüggvények (anyagkoncentrációk)

$$\dot{y}_1 = -\alpha_{21}y_1 + \alpha_{12}y_2$$

$$\dot{y}_2 = \alpha_{21}y_1 - (\alpha_{12} + \alpha_{02})y_2$$

egyenletekkel írhatjuk le, ahol y_1 és y_2 az 1., ill. 2. rekeszben lévő anyagmennyiséget jelöli, $\dot{y}_1$ és $\dot{y}_2$ pedig az idő szerinti deriváltak. Az ábra szerint anyagmennyiségeket 1 és 0,2 adagokban különböző időpontokban az 1. rekeszhez adunk. A mérés szintén az 1. rekeszben történik és az ábra alsó felén látható görbealakot kapjuk. Az illesztésre felhasznált adatokat, összesen 18 pontot, szimulálással kaptuk a $0 < t < 6$ időtartományban.

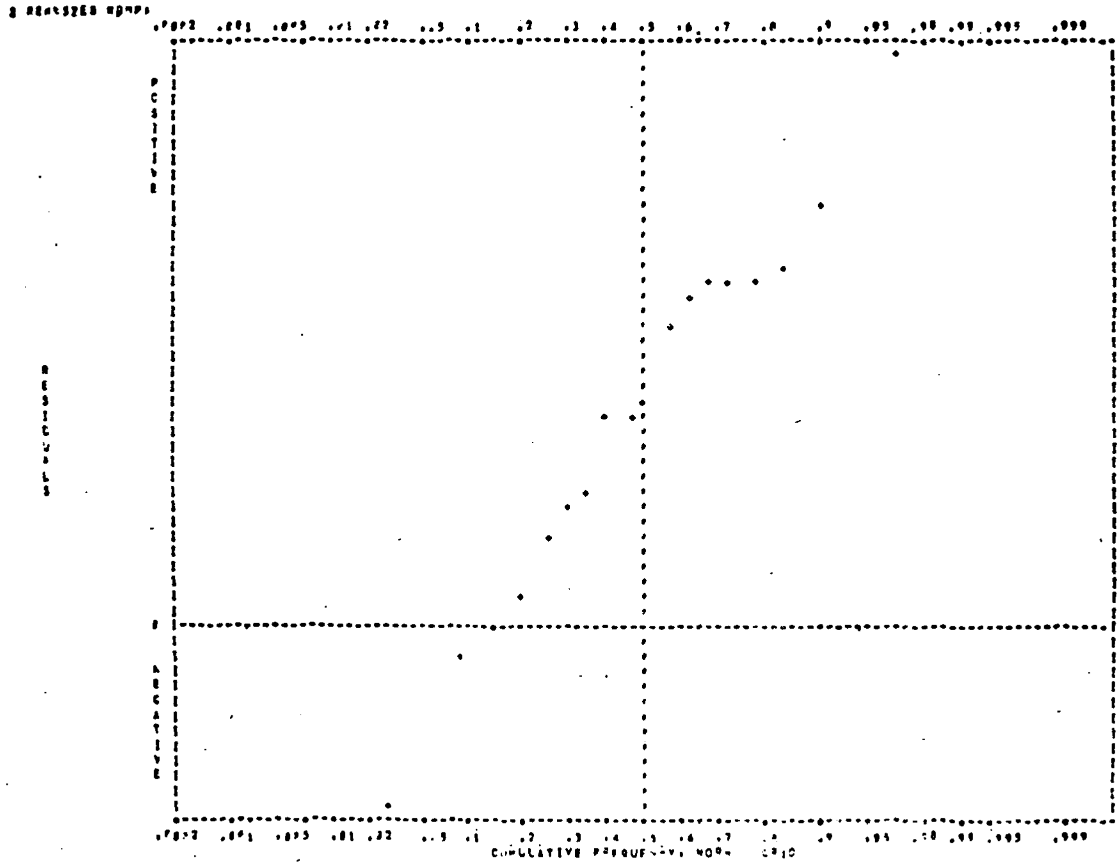
```
2 REKESZES [illegible]    DEP.VAR.1 MIN Y = 3,220E-01  MAX Y = 9,700E-01  RANGE Y = 6,480E-01

                                                                        95% CONFIDENCE LIMITS
IND.VAR(I)   NAME       COEFF.B(I)       S.E. COEFF.      T-VALUE      LOWER           UPPER
    1                   4,68945E-01      1,37E-02         3.37E 01     4.32E-01        4.98E-01
    2                   1,17975E 00      3,11E-03         3.87E 02     1.17E 00        1.19E 00
    3                   2,61997E-01      [illegible]E-03  3.24E 01     2.45E-01        2.79E-01

NO. OF OBSERVATIONS              18
NO. OF COEFFICIENTS               3
RESIDUAL DEGREES OF FREEDOM      15
RESIDUAL ROOT MEAN SQUARE         0,02677597
RESIDUAL MEAN SQUARE              0,00071693
RESIDUAL SUM OF SQUARES           0,01075397
   OBS. Y              RESIDUAL ***        OBS. Y           ORDERED RESID.   SEQ.
     0,8075004          0,0184396           0,77[illegible]    0,0501497        1
     0,7925020          0,0304499           [illegible]146     0,0366854        2
     0,7295375          0,0291675           0,0535332          0,0314668        3
     0,6935307          0,0314655           0,7975[illegible]  0,0304499        4
     0,9913166          0,0366854           0,8966263          0,0303737        5
     [illegible]29072   0,0309928           0,4629[illegible]77 0,0300928       6
     [illegible]96203   0,0303737           0,7298375          0,0291675        7
     0,7601176          0,0275874           0,7601176          0,0275874        8
     0,6132095          0,0187137           0,3343934          0,0189466        9
     0,537,011          0,0079589           0,4132863          0,0187137       10
     [illegible]304069  0,0115432           0,8736[illegible]4 0,0184396       11
     [illegible]296098  0,0103452           0,9584568          0,0115432       12
     0,686,989         -0,0161229           0,8296549          0,0103452       13
     0,5424076          0,0025303           0,5178411          0,0079589       14
     0,4595633          0,0021367           0,5424596          0,0025303       15
     0,4193892         -0,0028502           0,4598433          0,0001367       16
     0,334,934          0,0189456           0,4108592         -0,0028592       17
     0,2719963          0,0501497           0,6861229         -0,0161229       18
```

4. ábra
Az eredmény (output) lista egy részlete.

A 4. ábrán látható egy eredményrészlet, a paraméterek értéke, hibája, konfidencia intervalluma, a reziduálok (a mért és számolt értékek különbsége) és más járulékos eredmény. A reziduálok empirikus eloszlásfüggvényére vonatkozik az 5. ábra.



5. ábra
A reziduálok empirikus eloszlásfüggvénye.

Az ismertetett munka során célunk az volt, hogy az orvostudomány és biológia területén előforduló differenciálegyenletrendszerek paramétereit becsüljük a mérési adatokból. Az alkalmazott Marquardt, nemlineáris regressziós és Gear differenciálegyenlet-megoldó eljárásokat matematikai és számitástechnikai szempontokat is figyelembe véve választottuk. Az igy elkészitett program a problémáink megoldásánál az eddig alkalmazott módszerekkel szemben hatékonyabb (gyorsabb, stabilabb, megbizhatóbb). A program előnye, hogy kinetikai feladatokhoz elég általános, kevés kiegészitő programozás szükséges alkalmazásához.

Irodalom

(1) Keleti T.: Enzimkinetika (Jegyzet) ELTE TTK, 1976.

(2) Gear, C.W.: DIFSUB for Solution of Ordinary Differential Equations. CACM, 14, 185-189 (1971)

(3) Gear, C.W.: The automatic integration of ordinary differential equations. Comm. ACM 14. 176-179 (1971)

(4) Strehó M.: Stiff tipusu közönséges differenciálegyenletek közelitő megoldásáról. SZTAKI tanulmányok, 1976.

(5) Kropholler, H.W., Senior, P.R.: Successful Use of Gear's Method for Solving a Problem Posed by Chandler et al. Comp. Biomed. Res. 9, 163-157 (1976)

(6) IBM System/360 Scientific Subroutine Package. Version III. (360A-CM-03X), 1970.

(7) Galántai A., Strehó M.: Stiff problémák I. ELTE TTK, Numerikus és Gépi Matematika Tanszék, 1976/1.

(8) Galántai A., Strehó M.: Stiff problems II. ELTE TTK, Numerikus és Gépi Matematika Tanszék 1976/8.

(9) Biomedical Computer Programs (BMD), X-Series Supplement Univ. Calif. Press, 1972. Los Angeles

(10) Marquardt, D.W.: An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. J.Soc. Indust. Appl. Math., 11, 431-441 (1963)

(11) Meeter, D.A., Wood, F.S.: GAUSHAUS, IBM Corporation Program Information Dept. 1969. New York

(12) Dickinson, R.P., Gelinas, R.J.: Sensitivity Analysis of Ordinary Differential Equation System. A Direct Method. J.Comput. Physics 21, 123-143 (1976)